Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Untersuchungen zum abfallenden Plasmaspiegel der PAH im arteriellen und venösen Blut mit Hilfe einer neuen Mikro-Methode nach Kalant.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Welte

aus Würzburg

Würzburg 1954

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Untersuchungen zum abfallenden Plasmaspiegel der PAH im arteriellen und venösen Blut mit Hilfe einer neuen Mikro-Methode nach Kalant.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Welte

aus Würzburg

Würzburg 1954

Referent: Priv. Doz. Dr. J. M o e l l e r

Korreferent: Prof. Dr. E. W o l l h e i m

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:

21. Dez. 1954

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Dem Andenken meiner verstorbenen Eltern

gewidmet

Gliederung

A. Einleitung.

B. Methodik.

Ergebnisse.

I. Vergleich der Makro- und Mikromethode.

II. Der exponentielle Abfall.

III. Die arteriovenöse Differenz.

IV. Die Eliminationsgeschwindigkeit im arteriellen und venösen Blut.

V. Die Infusion.

Diskussion.

C. Zusammenfassung.

D. Literatur.

Im Allgemeinen ist bisher für die PAH (Paraaminohippursäure) - Clearance die von S m i t h und Mitarbeiter entwickelte Methode eines konstanten Plasmaspiegels bei kontinuierlicher Infusion gebräuchlich. Um den Clearancemethoden einen möglichst großen Anwendungsbereich in der klinischen Diagnostik zu verschaffen, wurde neuerdings eine Anzahl Vorschläge zu ihrer methodischen Vereinfachung gemacht. Von F o à und F o à wurde erstmals eine einmalige i. v. Injektion statt einer konstanten Infusion und damit ein fallender Plasmaspiegel empfohlen. Eine Reihe anderer Autoren hat dieses Verfahren erweitert und durch die Verwendung von i.m. und s.c. Injektionen modifiziert (B u c h t , F i n d l e y , L a n d o w n und A l v i n g , A r n h o l d t , K l a u e r).

Einen Schritt weiter gehen D o s t und W i t t k o p f : Sie ziehen den gesetzmäßigen Abfall der PAH-Blutspiegelkurve bei einmaliger Injektion mittels der Halbwertszeit zur Clearanceberechnung heran und lassen das übliche Urinsammeln weg.

N e w m a n wies zuerst darauf hin, daß bei fallendem Plasmaspiegel die Clearancewerte der einzelnen Perioden gegeneinander absinken. Er machte dafür eine fortschreitende Azetylierung der PAH verantwortlich, die dann analytisch nicht mehr erfaßbar ist. B r u n und Mitarbeiter erhielten bei fallendem Plasmaspiegel kleinere Clearancewerte als bei konstantem Plasmaspiegel. Sie machen die verschiedene Verteilung der Testsubstanz im arteriellen und venösen Blut, die "arteriovenöse Differenz" hierfür verantwortlich. Auch N ü s s g e n s lehnt die direkte, d.h. nur aus den Plasmawerten errechnete Clearance bei fallendem Plasmaspiegel wegen eben dieser arteriovenösen Differenz ab. Daher wird die ausschließliche Heranziehung arterieller Blutwerte zur Clearanceberechnung von K a l a n t gefordert. D u t z führt unter seinen vier für die Clearanceuntersuchungen notwendigen Voraus-

setzungen ebenfalls das Fehlen einer arteriovenösen Differenz an. Er hat für die PAH eine arteriovenöse Differenz von 22 - 26 % angegeben.

Wir gingen nun der Frage der arteriovenösen Differenz für die PAH nach. Und zwar ist das Verhalten des Plasmaspiegels nach einmaliger Injektion der PAH im venösen Blut und in den Arteriolen verfolgt worden. Vergleichshalber wurden noch einzelne Untersuchungen bei konstanter Infusion durchgeführt.

M E T H O D I K .

Es wurde das arterielle und das venöse Blut nach einmaliger Injektion der PAH gleichzeitig untersucht. Für die Untersuchungen des arteriellen Blutes stand uns eine Mikro-Methode nach K a l a n t zur Verfügung. Das Verfahren kommt mit 0,2 ccm Blut aus der Fingerbeere aus, das nach Handbad gewonnen wurde und zum großen Teil arterielles Blut sein dürfte (K a l a n t). Es entspricht demjenigen der Vasa afferentia der Glomeruli. Da diese Methode im deutschen Schrifttum unseres Wissens noch nicht im Einzelnen angegeben ist, teilen wir eine genaue Beschreibung mit. Die Blutproben der Mikro-Methode werden nach K a l a n t bestimmt:

1.) Die Enteiweißung.

Notwendige Reagenzien:

a) Natriumsulfat, kristallin ($Na_2SO_4 \cdot 10\ H_2O$) in 3 %iger Lösung.

b) Zinksulfat, kristallin ($ZnSO_4 \cdot 10\ H_2O$) in 10 %iger Lösung.

c) Natronlauge (NaOH) 1/2 normal.

Zu 3,20 ccm von (a) werden 0,2 ccm Blut gegeben, nun fügt man noch 0,3 ccm von (b) und 0,3 ccm von (c) zu. Nach jeder Zugabe sofort, aber vorsichtig schütteln, damit besonders nach (c) keine Hämolyse eintritt. Leichtes

Zentrifugieren trennt einen hellroten Niederschlag von einem wasserklaren Überstand.

2.) Die Diazzoreaktion.

Notwendige Reagenzien:

a) Salzsäure (HCl) 1,2 normal.
b) Natriumnitrit ($NaNO_2$) in 0,1 %iger Lösung.
c) Ammonium sulfonicum in 0,5 %iger Lösung.*)
d) N - (1-naphthyl) - äthylendiamin hydrochloricum in o,1 %iger Lösung.

Zu den 2,00 ccm eiweißfreien Überstands werden 0,4 ccm von (a) und 0,2 ccm von (b) gegeben und dann geschüttelt. Zwischen 3 und 5 Minuten später werden 0,2 ccm von (c) und nochmals 3 - 5 Minuten später 0,2 ccm von (d) hinzugefügt. Zur Kontrolle werden 2,00 ccm Aqua dest. als Leerwert auf die gleiche Art behandelt.

Die Farbreaktion ist bei 15 - 20° C nach 10 Minuten komplett und kann von da an zu jeder Zeit abgelesen werden. (Eigene Stichproben nach 10 Minuten, 2 Stunden und 16 Stunden ergaben keine Ablesungsunterschiede). Die Ablesung erfolgte am P u l f r i c h - S t u f e n p h o t o m e t e r gegen Aqua dest. bei Filter S 53 (grün) im 10 mm Trog.

Eine Eichkurve wurde aufgestellt, indem Einzelportionen von 2,00 ccm wässriger PAH - Lösung mit einem Gehalt von 0,001 - 0,02 mg wie der Überstand behandelt und dann abgelesen wurden.

Die Berechnung wird in jedem Fall unter Berücksichtigung des Hämatokritwertes wie in folgendem Beispiel vorgenommen:

---

*) Wir danken der Fa. E. M e r c k für die freundliche Überlassung der Reagenzien (c) und (d).

Hct. = 45 %
Daraus Plasma im Blut = 55 %, bei 0,2 ccm Blut = 0,11 ccm.
Die PAH war ursprünglich in diesem Volumen gelöst.
Aus der Eichkurve abgelesen enthalten 2 ccm eiweißfreien Überstands 0,005 mg PAH.
Die zur Eiweißfällung verwendeten Reagenzien haben ein Volumen von insgesamt 3,80 ccm.
Daher ist die gesamte PAH enthaltende Flüssigkeit = 3,80 + 0,11 = 3,91 ccm.
2 ccm der davon zur Diazzoreaktion benutzten Lösung enthalten 0,005 mg PAH, also beträgt die Gesamt-PAH

$$\frac{3{,}91 \cdot 0{,}005}{2{,}00} \text{ mg}$$

Diese Menge PAH war ursprünglich gelöst in 0,11 ccm Plasma. Also in %:

$$\frac{3{,}91 \cdot 0{,}005 \cdot 100}{0{,}11 \cdot 2{,}00} = 8{,}9 \text{ mg \%}$$

oder allgemein:

$$\frac{(3{,}8 + \text{Serummenge}) \cdot \text{mg/2 ccm} \cdot 100}{\text{Serummenge} \cdot 2{,}00} = \text{mg \%}$$

Es werden 2,0 g PAH i.v. injiziert und jeweils im Abstand von 20 Minuten streng gleichzeitig eine venöse Blutprobe aus einer Dauerkanüle und arterielles Blut aus der Fingerkuppe entnommen. An der im Wasserbad befindlichen Hand werden nach Einstich mit der Injektionsnadel o,2 ccm Blut zur Mikrobestimmung aufgenommen. Beide Blutproben werden sofort in Zentrifugengläser gegeben. Die Gläser für die Mikro-Methode werden vorher alle mit je 3,2 ccm Na_2SO_4 gefüllt, um die 0,2 ccm Blut aufzunehmen. Auf diese Art wird noch vier Mal, nämlich nach jeweils 20 Minuten Blut abgenommen. Es ist darauf zu achten daß Armvenen- und Fingerbeerenblut streng gleichzeitig abge-

nommen werden, die Verweilkanüle jedesmal nachgespült wird und die Hand nach jeder Blutentnahme gleich wieder in warmes Wasser kommt, um optimale Durchblutungsverhältnisse und arterielles Blut zu erhalten. Während des Versuches wird der Hämatokritwert mitbestimmt.

Das venöse Blut untersuchten wir jeweils neben der Mikro-Methode noch mit der seither üblichen Makro-Methode (S m i t h und Mitarbeiter), um eine Kontrolle für die Genauigkeit unseres Vorgehens zu haben.

Zur Bestimmung der venösen Konzentrationen werden je 0,2 ccm Serum, das aus den 5 - 8 ccm venösen Bluts der 5 Portionen zur Makro-Bestimmung entnommen wurde, auf die gleiche Art wie die 0,2 ccm Blut zur Mikrobestimmung analytisch behandelt. Die Berechnung erfolgt nach derselben Formel, nur daß eben hier die Serummenge mit 0,2 ccm feststeht und nicht durch den Hämatokritwert ermittelt werden muß.

Untersucht wurden 15 Fälle mit einmaliger Injektion. Bei vier weiteren Patienten wurde die arteriovenöse Differenz zur Kontrolle unter der üblichen Infusionsmethode bestimmt. Zur Beurteilung der a.-v. Differenz und des exponentiellen Abfalls wurde nur der Wert der Mikro-Methode aus arteriellem und venösem Blut herangezogen.

E r g e b n i s s e .

I. Vergleich der Makro- und Mikro-Methode.

Vergleichen wir die nach der Mikro-Methode bestimmten venösen PAH-Konzentrationen mit denen bei 11 Fällen (55 Bestimmungen) auch nach der Makro-Methode bestimmten Werten (Tab. 1), so ergibt sich im Mittel eine Differenz von 0,14 mg %. Diese Differenz geht maximal bis 0,72 mg %. In 16 Bestimmungen besteht gar keine Differenz bzw. nur in der zweiten Dezimalstelle. In den meisten Fällen liegt der nach der Makro-Methode

gefundene Wert etwas höher als der nach der Mikro-Methode.

II. Der exponentielle Abfall.

Ein exponentieller Abfall für die PAH fand sich meistens sowohl im venösen als auch im arteriellen Blut nach 60 Minuten (Tab. II und Abb. I). Allerdings war nach 40 Minuten in 20,08 % der Fälle im arteriellen und in 13,42 % im venösen Blut ein exponentieller Abfall noch nicht eingetreten. Nach 60 Minuten ist er dann in 100 % der Fälle im arteriellen und im venösen Blut erreicht.

III. Die arteriovenöse Differenz.

Aus Tabelle III ist die Größe der arteriovenösen Differenz zu entnehmen. Tabelle III gibt die Untersuchungsergebnisse ohne irgendwelche Korrektur wieder, so, wie sie nach der beschriebenen Mikro-Methode ermittelt wurden. Nehmen wir alle Fälle, auch diejenigen, bei denen der venöse Spiegel ganz oder teilweise unter dem arteriellen liegt, so ergibt sich bezogen auf die arteriellen Werte eine arteriovenöse Differenz von 1,72 - 9,15 % = 6,16 % durchschnittlich. Dieses Resultat ist aber durch die "regelwidrig" liegenden Werte belastet. Lassen wir diese aus, nehmen also nur die Fälle, bei denen der venöse Spiegel höher als der arterielle liegt, so ergibt sich eine arteriovenöse Differenz von 16,32 - 29,58 % = 27,6 % durchschnittlich. Betrachten wir in Tabelle IV (Spalte 2) das Verhalten des arteriellen und venösen Plasmaspiegels näher, so liegen von insgesamt 15 Fällen in 8 die venösen über den arteriellen Werten, in 3 Fällen kreuzen sich die Kurven, nachdem die venösen anfänglich über den arteriellen lagen und in weiteren 4 Fällen liegen die venösen unter den arteriellen Werten. D. h. also, daß in 53,76 % aller Untersuchungen der venöse Spiegel über dem arteriellen liegt.

Die Lage des venösen und arteriellen Spiegels in der jeweiligen Bestimmungszeit zueinander ist in Tabelle IV zusammengestellt. Bei 40 Minuten liegt die höchste Anzahl der venösen Werte über den arteriellen, um dann bis 100 Minuten stetig ab-

zufallen. Wenn also die Differenz mit fortschreitender Zeit abnimmt, müßte sich im venösen Spiegel ein steilerer Abfall als im arteriellen ergeben. Die Eliminationskonstante K ist gleich der Neigung $tg\alpha$ und somit Maß für die Geschwindigkeit des Spiegelabfalls (D o s t). $Tg\alpha$ ist leicht aus dem Verhältnis von Gegenkathete zur Ankathete zu errechnen. Negatives Vorzeichen bekommt K bzw. $tg\alpha$ deshalb, weil der Winkel der Geraden gegen die Zeitachse größer als 90° ist. In Tabelle IV haben wir K für unsere Kurven bestimmt und fanden danach auch in 13 von 15 Fällen, das sind 86,6 %, einen steileren Abfall im venösen als im arteriellen Blut. Im Durchschnitt differieren die Neigungswinkel um $tg\alpha = 0{,}0793$ (Abb. II). Damit ist der Abfall des venösen Spiegels um 13,89 % steiler, d.h. auch schneller als der arterielle. Unter Auslassung der beiden Werte in denen $tg\alpha$ arteriell größer als $tg\alpha$ venös ist, ergibt sich sogar eine Abweichung von $tg\alpha = 23{,}91$ %.

IV. Die arteriovenöse Differenz bei Infusion.

Die mit Infusion bei konstanten Spiegel ermittelten Werte zeigen keine der bei fallendem Spiegel gefundenen Eigenschaften. Die Konzentrationen weisen während der Versuchsdauer nur geringe Schwankungen und keine arteriovenöse Differenz auf, die verwertbar ist. Die Vorperiode, d. h. die Zeit vom Infusionsbeginn bis zur ersten Konzentrationsbestimmung war mit 40 - 60 Minuten *) bis auf einen Fall ausreichend. Dieser eine Fall zeigt erst beim dritten Wert (70 Min.p.infus.) eine hinreichende Übereinstimmung von arterieller und venöser Konzentration (Tab. V).

D I S K U S S I O N .

Die angewandte Mikro-Methode zur PAH-Bestimmung nach K a l a n t erwies sich als sehr gut brauchbar. Gegenüber der üblichen Methode nach S m i t h und Mitarbeiter ist sie

*) M o e l l e r - G ü l k e nahmen 30-35 Minuten
D u t z nahm 35 - 40 Minuten
B a r t h nahm 30 - 40 Minuten.

am Krankenbett und im Labor erheblich zeit- und aufwandsparend. Gestattet sie doch ohne weiteres die Verwendung kleinster Blutmengen. Die Auswertung der Farbreaktion am Stufenphotometer kann schon nach 10 Minuten erfolgen.

B r u n und Mitarbeiter machen für die gefundene arteriovenöse Differenz in erster Linie die verschiedenartige Verteilung der Testsubstanz im zirkulierenden Blut verantwortlich. Die Konzentration im Armvenenblut entspricht bei rasch wechselnden Plasmawerten, wie sie bei einmaliger Injektion einer Testsubstanz in die Armvene auftreten, nicht der in der Nierenarterie. Vielmehr ist das Nierenarterienblut gleich dem Mischblut im rechten Herzen, welches sich aus dem testsubstanzbeladenen der Vena cava superior und dem annähernd freien der Vena cava inferior zusammensetzt, da letzteres zum größten Teil die Nieren passiert hat. Bei fallendem Spiegel, wie er nach Beendigung der Injektion vorliegt, ist also die Konzentration im venösen Blut höher als die jeweilige arterielle. Bei steigendem Spiegel liegen die Verhältnisse umgekehrt (B r u n und Mitarbeiter). Handelt es sich also um einen wechselnden Plasmaspiegel, so muß immer eine arteriovenöse Differenz vorhanden sein. Ihre Größe wird hauptsächlich vom Verhältnis der Zufuhr und der Extraktion der Testsubstanz bestimmt. Unsere gesamten Ergebnisse (Tab. III) weisen eine arteriovenöse Differenz auf, die mit 27 % der von D u t z mit 22 - 26 % angegebenen weitgehend gleicht. Die Konzentration im Armvenenblut ist stets großen Schwankungen unterworfen und niemals repräsentativ für die in der Nierenarterie. Die Heranziehung arterieller Werte zur Clearanceberechnung ist deshalb zu fordern. Die Plasmaspiegelhöhe wird sich weiter zunächst nach der Menge des zirkulierenden Blutes richten, in der sie sich zuerst verteilt.

Weiter sind die Diffusionsvorgänge auf den Plasmaspiegel von Einfluß. Nach der Injektion wird die PAH-Konzentration in den Blutgefäßen zunächst höher sein als im umgebenden Gewebe.

B e t t g e fand nach einmaliger Injektion von PAH nur die Hälfte der injizierten Menge im Blut wieder, ohne daß wesentliche Mengen im Urin ausgeschieden wurden. Was liegt näher als anzunehmen, daß ein Großteil dieser nicht mehr im Plasma sich befindlichen PAH in das Gewebe diffundiert ist. Wenn das aber der Fall ist, muß ein dauerndes Gefälle vom Blut ins Gewebe und umgekehrt vorhanden sein. Von jeder arteriellen Kapillare wird ein zentrifugales Diffusionsgefälle Blut - extravasale Flüssigkeit - Gewebe in den von ihr versorgten Gewebszylinder hinein bestehen. Im venösen Schenkel wird deshalb weniger PAH aus der Peripherie abtransportiert werden als im arteriellen zugeführt wird. Dieser Vorgang wird den bei steigenden Konzentrationen an sich schon tiefer liegenden venösen Spiegel noch weiter gegenüber dem arteriellen senken. Bei unseren Ergebnissen ist erst bei 40 Minuten die größte Anzahl venöser Werte über den arteriellen (Tab. IV). Es wäre also möglich, daß wir nach 20 Minuten noch einen steigenden Spiegel, zumindest aber eine starke Diffusion Blut - Gewebe antreffen. B r u n und Mitarbeiter ziehen diesen Schluß aus ihren Kurven, wenn der arterielle über dem venösen Spiegel liegt.

Eine Diffusion vom Blut zum Gewebe wird so lange andauern, bis durch die renalen und extraarenalen Klärvorgänge die vasale PAH-Konzentration unter die perivasale abgesunken ist. Dann wird eine zentripetale Diffusion vom Gewebe zum Blut einsetzen (F. M e y e r). Der Zustrom aus dem Gewebe wird den venösen PAH-Spiegel noch mehr über den arteriellen erhöhen und die bei fallendem Spiegel an sich schon vorhandene arteriovenöse Differenz noch vergrößern. Ihre beträchtliche Höhe bei unseren Untersuchungen dürfte diese Annahme bestätigen. Und zwar ist wahrscheinlich schon nach 20 Minuten eine Diffusion vom Gewebe in das Blut in den meisten Fällen eingetreten. Auch F. M e y e r nimmt eine solche Hauptdiffusionsrichtung an. Er fand, daß die "direkte Clearance" (mit Harnsammeln) oder die "renale Clearance" von normalen Werten bis herunter zu

pathologischen Werten von 20 ccm/Min. über der "indirekten Clearance", die nur aus dem venösen Blutspiegelabfall bestimmt wurde, liegt. Da also durch die Niere mehr PAH ausgeschieden wird als aus dem Blut verschwindet, folgert M e y e r , daß ständig PAH aus dem Gewebe nachfließen muß. Allerdings basieren diese Untersuchungen auf den venösen und nicht auf den arteriellen Blutwerten.

Der im venösen steiler als im arteriellen abfallende PAH-Spiegel und die damit bedingte Abnahme der arteriovenösen Differenz mit fortschreitender Zeit machen aber einen Rückgang der Diffusionsstärke und eine erneute Umkehrung ihrer Richtung wahrscheinlich (Tab.IV). Unter diesen Umständen kann also ein echter Gleichgewichtszustand, bei dem sich vasale und extravasale PAH-Konzentration die Waage halten, niemals eintreten. Vielmehr ist hier bei einer in Richtung und Stärke stets wechselnden Diffusion von einem "Abflußgleichgewicht" (M o e l l e und A b t) oder "Fließgleichgewicht" (D o s t) zu sprechen.

Unsere Kurven (Abb. I, Fall 21) zeigen zum Teil eine nach oben konkave Kurve. Wie ist diese Erscheinung zu erklären? D o s t schreibt, daß eine konkurrierende Ausscheidung der PAH in anderen Organen nur dann von Einfluß auf den exponentiellen Abfall im Sinne einer Krümmung ist, wenn für die einzelnen Organe verschiedene Schwellenwerte bestehen. Wir sahen in 12 Fällen jedoch diese Krümmung so charakteristisch, daß wir sie auf eine konkurrierende Ausscheidung verschiedener Organe mit unterschiedlichen Schwellenwerten beziehen wollen, wenngleich sie nicht immer so stark ist, daß sie in allen Fällen die Annahme eines exponentiellen Abfalls verhindert, jedoch stark in Frage stellt. B a r t h lehnt die bei seinen Ergebnissen gemachte gleiche Beobachtung als methodisch bedingt ab, andererseits konnte er auch PAH im Duodenum nachweisen *). Gegen unser Annahme kann der Einwand erhoben werden,

*) Wir ließen eine Abweichung der Exponentialgeraden um ± 10 % vom gefundenen Wert noch als Bereich der methodischen Schwankungsbreite gelten.

daß wir die Blutentnahme zu früh gemacht hätten. D o s t beschreibt kurz nach der Injektion eine zu steile, "vorgetäuschte Elimination", macht aber keine Zeitangaben. B e t t g e , der nur die Hälfte der injizierten PAH im Plasma wiederfand, glaubte von der fünften Minute nach der Injektion einen exponentiellen Abfall nachweisen zu können und fand die Krümmung in den ersten 5 Minuten. Diese Krümmung ist bei uns jedoch noch nach 100 Minuten zu finden. Es könnte auch ein exponentieller Abfall überhaupt erst nach 60 Minuten eintreten (K l a u e r). N ü s s g e n s erhielt bei seinen Kurven nie einen rein exponentiellen Abfall, sondern meist in Übereinstimmung mit uns nach oben konkave Kurven. Die größte Annäherung an die geradlinige Exponentialkurve ist nach seinen Ermittlungen zwischen 40 und 70 Minuten erreicht. Wir fanden den exponentiellen Abfall nach 60 Minuten in 100 % der Untersuchungsfälle (Tab. II).

Außer der Ausscheidung in anderen Organen und den Diffusionsvorgängen würde zu den "Extrarenalen Einflüssen" auch eine Anlagerung der PAH an Erythrocyten und Eiweißkörper gehören. Eine solche wird aber von B r u n und Mitarbeiter und B e t t g e als zu gering und daher ohne Bedeutung abgelehnt. Dagegen spräche die große arteriovenöse Differenz und die Diffusionsgröße und -richtung für eine Ablagerung der PAH im Gewebe. Diese ist unseres Wissens für die PAH noch nicht erwiesen, jedoch als wahrscheinlich anzunehmen.

Der Plasmaspiegelabfall stellt die Resultante aus dem komplexen Geschehen der renalen und extrarenalen Klärvorgänge dar. Er ist ein Maß für "totale Clearance" (D o s t , D u t z). Hierbei wird sich der arterielle Spiegel stets als stabiler erweisen, da die vielfachen extrarenalen Faktoren den venösen Spiegel viel stärker beeinflussen werden. Für jede Konzentrationsänderung wird dabei von entscheidender Bedeutung das Gesamtflüssigkeitsvolumen sein, aus dem die PAH (renal oder extrarenal) entnommen wird. Dieses "Verteilungsvolumen" (Vol.) ist nach S c h w a r t z definiert als die Flüssigkeitsmenge,

in der sich eine Substanz in der Zeiteinheit verteilt. Es spielt naturgemäß bei allen Clearancemethoden, die sich nur auf Plasmawerte stützen, besonders bei abfallendem Spiegel eine sehr wesentliche Rolle, so daß diese Methoden zu ungenaue Werte ergeben (N ü s s g e n s). Der Anteil der zirkulierenden Blutmenge ist leicht zu erfassen. Mit welcher Größe ist aber die extravasale Flüssigkeit anzusetzen? Ihr Größe wird ja vor allem Richtung und Ausmaß der Diffusion erheblich beeinflussen. D u t z berechnet das Vol. aus

$$\text{Vol.} = \frac{\text{M (injizierte Menge)}}{\text{A (Plasmakonz. in mg/ccm)}}$$

In einer Arbeit von F i n k e n s t e a d sind die Verhältnisse für Inulin genau untersucht. Das Vol. wurde berechnet nach

$$\text{Vol.*)} = \frac{\text{M (injizierte Menge)} - \text{E (ausgesch.Menge)}}{\text{P (Plasmakonz. in mg/ccm - Leerwert)}}$$

Die bei anurischen Patienten und doppelseitig nephrektomierten Hunden bis zu 120 Stunden nach Versuchsbeginn durchgeführten, sehr genauen Untersuchungen zeigen unter gleichmäßigem Abfall des Inulinblutspiegels eine starke Zunahme des Vol. und des "Inulinspace" in % (Vol. bezogen auf das Körpergewicht). Es werden Werte von 40 bis 50 % erreicht. F i n k e n s t e a d erörtert, daß als Ursache dieser Zunahme eher ein Verschwinden (Excretion) des Inulins als eine tatsächliche Zunahme des "Inulinspace" angenommen werden könnte. Bei anurischen Patienten liegen aber besondere Verhältnisse des extracellulären Raumes vor, so daß Rückschlüsse schwierig sind. Jedenfalls zeigt das, daß die extravasale Flüssigkeitsmenge keineswegs genau festzulegen ist und daß sie bei unserer Versuchsdauer von 100 Minuten noch lange nicht voll erfaßt ist. Es besteht damit sehr lange die Möglichkeit eines Diffusionsgefälles von Blut zu Gewebe. Eine vollkommen gleichmäßige Sättigung der gesamten extra-

---

*) O l b r i c h und Mitarbeiter haben au einer ähnlichen Formel aufbauend eine Clearancemethode entwickelt.

vasalen Flüssigkeit bei fallendem Plasmaspiegel, die die Voraussetzung für ein Diffusionsgleichgewicht Blut - Gewebe wäre, wird praktisch nie erreicht.

Die vergleichsweise mit kontinuierlicher Infusion angestellten Untersuchungen zeigen, daß hier 60 - 100 Minuten nach Beginn der Infusion die verschiedenen, auf den Blutspiegel einwirkenden Faktoren sich annähernd die Waage halten. Nach dieser Zeit ist keine nennenswerte arteriovenöse Differenz mehr nachzuweisen. Die zugeführte PAH-Menge wird sich genauso wie bei fallendem Spiegel zunächst im zirkulierenden Blut verteilen. Die Einwirkung der verschiedenen Diffusions- und Klärvorgänge und des Verteilungsvolumens ist ebenfalls gegeben. Dennoch tritt infolge der stets in gleicher Menge und über lange Zeit infundierten PAH statt eines wechselnden Abflußgleichgewichts allmählich ein echtes Diffusionsgleichgewicht ein. Der PAH-Plasmaspiegel wird dann im wesentlichen nur noch durch das Verhältnis der Zufuhr zur Ausscheidung bestimmt, und die Spiegelhöhe annähernd konstant bleiben.

Z U S A M M E N F A S S U N G .

Mit der Mikro-Methode nach K a l a n t , die eine leichte Bestimmung auch im arteriellen Blut ermöglicht, wird der PAH-Spiegelabfall im arteriellen und venösen Blut nach einer einmaligen i.v. Injektion verfolgt. Die Untersuchungen wurden an 9 nierengesunden und 6 nierenkranken Patienten durchgeführt. Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:

1.) Im venösen Blut nach der üblichen Makro-Methode durchgeführte Bestimmungen ergeben eine völlig ausreichende Genauigkeit der Mikro-Methode.

2.) Der exponentielle Abfall wird nach 40 Min. in 20 %, nach 60 Min. in 100 % der Fälle gefunden, und zwar im arteriellen und venösen Blut.

3.) Eine arteriovenöse Differenz ist in sämtlichen Fällen nachweisbar. Der in 54 % der Fälle eindeutig über dem arteriellen Wert liegende venöse Spiegel weist dabei eine durchschnittliche Erhöhung um 28 % auf.

4.) Der Plasmaspiegelabfall war in 13 der 15 Fälle im venösen Blut steiler als im arteriellen. Seine Abweichung betrug in diesen 13 Fällen durchschnittlich 24 %.

5.) Bei kontinuierlicher Infusion zeigt der Plasmaspiegel nach 80 Min. eine konstante Höhe und keine arteriovenöse Differenz.

6.) In der Diskussion wurden die Ursachen für das unterschiedliche Verhalten des arteriellen und venösen Plasmaspiegels erörtert.

7.) Die Schwankungen des Plasmaspiegels bei Zugrundelegung venöser Blutwerte bei steigendem oder fallendem Spiegel führen zu erheblichen Abweichungen des Clearancewertes.

Tabelle I

Vergleich der Makro- und Mikromethode bei Doppelbestimmungen aus dem venösen Blut.

Prot.	Konzentration in mg %					
Nr.	Min.p.Inj.	20	40	60	80	100
10	ven.Ma.	10,14	5,88	3,60	1,86	1,46
	ven.Mi.	9,80	6,60	3,20	1,90	1,20
11	ven.Ma.	6,60	3,30	1,80	1,30	o,40
	ven.Mi.	6,40	3,00	1,60	0,90	0,40
12	ven.Ma.	10,83	3,84	1,92	1,08	0,66
	ven.Mi.	11,40	3,80	1,80	1,04	0,60
13	ven.Ma.	7,20	3,84	2,28	1,26	0,72
	ven.Mi.	7,00	3,60	2,00	1,20	0,70
14	ven.Ma.	7,80	3,78	2,40	1,20	0,78
	ven.Mi.	7,40	3,50	1,80	1,10	0,70
16	ven.Ma.	12,18	10,20	6,72	4,26	3,27
	ven.Mi.	11,65	9,60	6,00	3,80	2,80
17	ven.Ma.	10,08	4,80	2,58	1,65	1,32
	ven.Mi.	9,70	4,50	2,60	1,86	1,30
18	ven.Ma.	10,50	6,18	3,72	2,64	2,10
	ven.Mi.	10,25	5,65	3,50	2,20	1,84
19	ven.Ma.	10,50	8,22	5,77	2,52	1,92
	ven.Mi.	11,20	8,00	5,10	2,80	1,90
20	ven.Ma.	8,46	4,02	2,52	1,86	1,56
	ven.Mi.	5,86	4,40	2,64	1,80	1,30
21	ven.Ma.	9,70	5,10	3,24	1,87	1,20
	ven.Mi.	9,70	4,84	2,90	1,89	1,20

T a b e l l e II

Exponentieller Abfall bei insgesamt 15 untersuchten Patienten.

Exponentieller Abfall ist eingetreten nach:	Min.	Zahl der Fälle			
		art.		ven.	
		Zahl	in %	Zahl	in %
	20	7	46,62	8	53,28
	40	12	79,92	13	86,58
	60	15	100	15	100

T a b e l l e III

Arterielle und venöse Plasmakonzentrationen der PAH nach 20, 40, 60, 80 und 100 Minuten.

			Konz. in mg % x Min. post Injekt.				
Prot. Nr.	Hct. %		20	40	60	80	100
6	38,8	art.	11,89	6,10	3,85	2,57	1,60
		ven.	7,70	4,68	2,32	1,92	-
8	38,8	art.	10,28	4,33	2,31	1,60	1,31
		ven.	11,50	5,50	2,90	2,20	1,60
9	48,8	art.	23,43	16,45	10,71	8,03	6,31
		ven.	28,28	17,90	15,30	10,70	7,60
10	46,6	art.	9,95	6,28	3,31	2,45	2,10
		ven.	9,80	6,60	3,20	1,90	1,20
11	45,5	art.	5,20	2,50	1,07	0,71	0,36
		ven.	6,40	3,00	1,60	0,90	0,40
12	44,4	art.	6,69	-	3,87	1,40	0,70
		ven.	11,40	3,80	1,80	1,04	0,60

13	43,3	art.	5,54	2,94	1,38	0,76	0,34
		ven.	7,00	3,60	2,00	1,20	0,70
14	48,8	art.	3,77	2,65	2,08	1,13	0,37
		ven.	7,40	3,50	1,80	1,10	0,70
15	40,0	art.	10,29	3,26	1,57	0,96	0,72
		ven.	12,24	4,84	2,80	1,20	1,96
16	35,5	art.	14,71	9,50	4,53	2,89	1,52
		ven.	11,65	9,60	6,00	3,80	2,80
17	46,6	art.	12,59	4,01	2,92	2,19	1,64
		ven.	9,70	4,50	2,60	1,86	1,30
18	48,8	art.	11,32	6,04	3,03	2,27	1,60
		ven.	10,25	5,65	3,50	2,20	1,84
19	48,8	art.	13,77	7,92	4,20	3,06	2,10
		ven.	4,20	8.00	5,10	2,80	1,90
20	50,0	art.	9,75	5,57	3,31	2,92	2,03
		ven.	8,56	4,40	2,64	1,80	1,30
21	40,0	art.	7,26	3,92	2,28	1,60	1,14
		ven.	9,70	4,84	2,90	1,89	1,20

Fortsetzung von Tabelle III

T a b e l l e IV

Die Lage der jeweiligen arteriellen und venösen Werte zueinander unter Zugrundelegung der Exponentialkurven und die Größe der Eliminationskonstanten K.

	Nach x Minuten					insgesamt liegt ven.			Eliminationskonstante K	
Prot. Nr.	20	40	60	80	100	über	kreuzen	unter	art.	ven.
6	-	-	-	-	-			o	0,633	0,780
8	I	I	I	I	I	o			0,383	0,416
9	I	I	I	I	I	o			0,406	0,450
10	I	I	I	-	-		o		0,300	0,716
11	I	I	I	I	I	o			0,760	0,906
12	-	-	-	-	-			o	0,733	0,740
13 !	I	I	I	I	I	o			0,933	0,733
14	I	I	I	I	-		o		0,540	0,683
15	I	I	I	I	I	o			0,666	0,843
16 !	-	I	I	I	I	o			0,766	0,513
17	I	I	-	-	-			o	0,393	0,506
18	I	I	I	-	-	o			0,430	0,650
19	I	I	I	-	-		o		0,560	0,600
20	-	-	-	-	-			o	0,450	0,523
21	I	I	I	I	I	o			0,610	0,693
über	11	12	11	8	7	8	3	4	0,5708	0,6501
unter	4	3	4	7	8				Mittelwert/Fall	
in %	73,33	80,02	73,33	53,33	46,62	53,76	19,98	26,26		
	26,64	19,98	26,64	46,62	53,38					

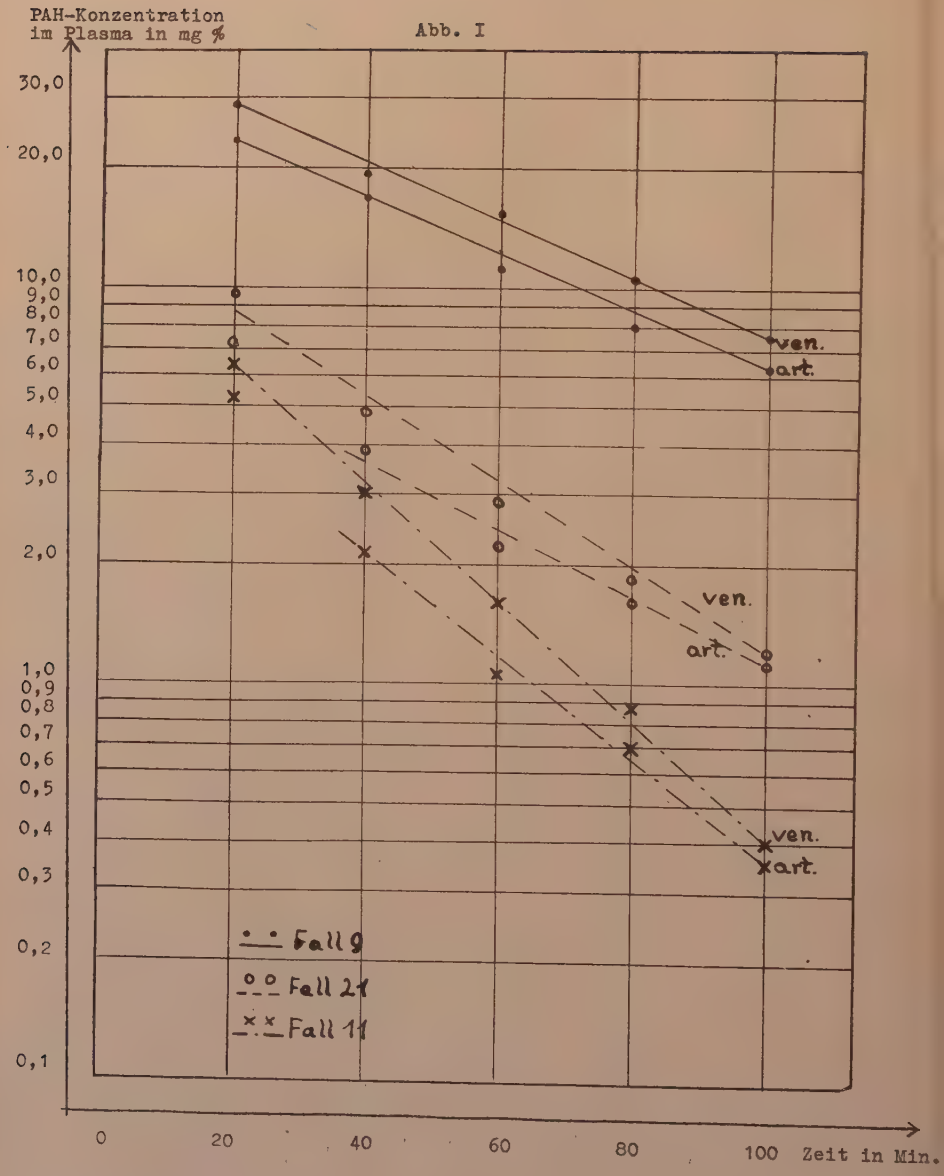
I = ven. über art.; - = art. über ven.

(!), in diesen beiden Fällen ist der Abfall im art. Spiegel steiler als im ven.

T a b e l l e V

Die arterielle und venöse Plasmakonzentration der PAH bei Infusion.

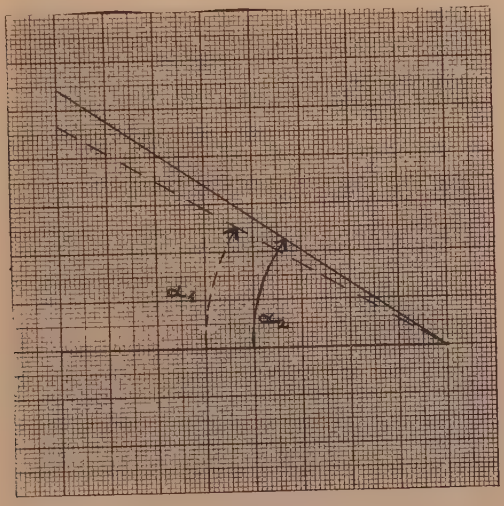
Prot. Nr.	I		II		III		IV	
Hct.%	41,1		41,1		34,4		30,0	
	art. mg %	ven. mg %	art. mg %	ven. mg %	art. mg %	ven. mg %	art. mg %	ven. mg %
1.	4,68	2,80	2,34	2,00	2,64	2,56	2,81	2,90
2.	3,51	2,60	2,50	2,20	2,34	2,48	2,62	2,60
3.	3,51	3,00	2,17	2,10	2,70	2,40	2,75	2,64
4.					2,85	2,60		
5.					2,40	2,30		
6.					2,18	2,40		



Art. und ven. Plasmaspiegelwerte der Fälle Nr. 9, 11, 21 mit eingezeichneter Exponentialgeraden.

Abb. II

Der Neigungswinkel der arteriellen und venösen Plasmaspiegelkurven.



art.: $\alpha_1 = tg\alpha_1 = 0{,}5708 = 29^0\ 45'$

ven.: $\alpha_2 = tg\alpha_2 = 0{,}6501 = 33^0$

L I T E R A T U R

A l b u s, G.D. und Hand, G.	Klin. Wschr. 25/26, 611, (1952)
A r n h o l d t , F.	Münch.Med.Wschr. 33/34 (1951)
B a r t h , H. u. Görlitz	Klin.Wschr. 11/12, 274-277 (1953
B e t t g e , S.	Klin.Wschr. 979 (1953)
B r a t t o n , A.C. a. Marshall, E.K. jr.	J.Biol.Chem. 128, 537 (1939)
B r u n, C., Hildren, T. und Raaschou, F.	J.Clin.Invest. 28, 144 (1949)
B u c h t , H.	Scand.J.Clin.Lab.Invest. 1:126 (1949)
C a r g i l l , H. W.	J.Clin.Invest. 28:533-538 (1949)
C o r c o r a n , A.C., Taylor, R. u. Page, J.H.	Ann.of int.Med. 32,560 (1948)
C z o k , G., Kreienberg, W. Mertz	Klin.Wschr. 9/10:227 (1952)
D i e c k m a n n , B. und Dutz, H.	Zschr. f.Med. 38:1070-1075 (1951
D o s t , Fr.	Klin.Wschr. 15/16:257-264 (1949)
D o s t , Fr.	Arch.exper.Pathol.u.Pharmak. Bd. 213, 435-452 (1951)
D u t z , H.	Ztschr.f.ges.Inn.Med.und ihre Grenzgeb. 14:638-642 (1952)
D u t z , H.	Das dtsch.Gesundheitswesen 38: 1065-1070 (1951)
F i c k	Zit.nach Grosse-Brockhoff:Spring Berlin 1950
F i n d l e y , T. und White, H.L.	Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 45:62 (1940)
F i n k e n s t a e d t	J.Clin.Invest. 32:209-213 Nr. 3 (1953)
F o à , P.P. u. F o à , N.L.	Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 51:37 (1942)
F r e y , W.	Bd. 8, Springer Berlin 1951
G o l d r i n g , W. und Chasis, H.W.	New York, The Common Wealth Fund (1944)

K a l a n t , N.D. u. Mc Arthur, C.S.	J.of Lab.a.Clin.Med. 35:836-841 Nr. 6 (1950)
K a l a n t , N.D.	J.of Lab.a.Clin.Med. 35:829-835 Nr. 6 (1950)
K l a u e r , H.	Klin.Wschr. 33/34:783-787 (1952)
L a n d o w n e , M. u. Alving, A.S.	J.of Lab.a.Clin.Med.32:931 Nr. 8 (1947)
M e y e r , F.	Klin.Wschr. 41/42:987-991 (1952)
M o e l l e r, J. u. Abt, L.	Klin.Wschr.15/16: 340-343 (1952)
M o e l l e r, J. u. Gülke, K.	Z.Klin.Med. 151, 301 (1954)
N e w m a n , E.A.	Bull.Hopkins Hosp.,Baltim.84:135 (1949)
N ü s s g e n s , K.	Klin.Wschr. 21/22:491-495 (1954)
O l b r i c h , O., Ferguson, M.H., Robson, J.S., Stewart, C.P.	The Lancet Page 565 (1950)
M ö l l e r , E., Mc Intosch, T.F. u. v. Slyke, D.D.	J.Clin.Invest. 6: 427 (1928)
S m i t h , H., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. u. Garber, M.	J.Clin.Invest. 24: 388 (1945)
S p ü h l e r , D.	Zur Pathophysiologie der Niere. H.Huber, Bern 1946
S c h e t t l e r , G.	Klin.Wschr. 3/4: 59-64 (1952)
S c h w a r t i n g, G.	D.M.Wschr. 13:416 (1950)
S c h w a r t z , I.L.	J.Clin.Invest. 29: 517-520 (1950)
V a l k a. Mitchell	J. of Urology 64:254 (1950)
V o l h a r d , F.	Bd. 6 Springer Berlin 1931
W i t t k o p f , H.	Klin. Wschr. 9/10:191-193 (1951)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Priv. Doz. Dr. med. J. M o e l l e r für die Überlassung des Themas und die wertvollen Ratschläge meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Herrn Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m danke ich für die Gewährung eines Arbeitsplatzes und die freundliche Übernahme des Korreferats.

Lebenslauf

Ich, Walter W e l t e , wurde am 25. Aug. 1930 als Sohn des Universitäts-Professors Dr. Adolf Welte und seiner Ehefrau Dr. Charlotte Welte, geb. Wittmann, in Würzburg geboren. Vom April 1937 bis zum Sommer 1939 besuchte ich die Volksschule in Würzburg. Nach der 3. Volksschulklasse kam ich hier in die Oberschule. 1940 folgte ich meinen Eltern nach Halle a.d.Saale. Nachdem mein Vater 1943 bei Stalingrad gefallen war, kam ich wieder nach Würzburg an die Oberschule zurück. Durch das Kriegsende wurde meine Studienzeit für ein Jahr unterbrochen. Bei Wiedereröffnung der Schulen im März 1946 besuchte ich die Oberschulabteilung des humanistischen Gymnasiums Münnerstadt, wo ich am 15. Juli 1948 die Reifeprüfung ablegte. Zum Wintersemester 1948/49 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg. Im April 1951 legte ich hier die ärztliche Vorprüfung, im Sommersemester 1954 das medizinische Staatsexamen ab. Seit dem 1. Oktober 1954 bin ich als Pflichtassistent bei Professor W o l l h e i m an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Walter Welte.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 5